

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-73350

(43) 公開日 平成8年(1996)3月19日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/195	A A M	9455-4C		
A 2 3 L 1/305				
2/52				
// C 0 7 C 237/06		9547-4H		

A 2 3 L 2/ 00 F  
審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-212673

(22) 出願日 平成6年(1994)9月6日

(71) 出願人 591014972

株式会社 伊藤園  
東京都渋谷区本町3-47-10

(72) 発明者 角田 隆巳

静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤園中央研究所内

(72) 発明者 野沢 歩

静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤園中央研究所内

(72) 発明者 瀧原 孝宣

静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤園中央研究所内

(74) 代理人 弁理士 竹内 三郎 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳機能改善剤、食品及び飲料

(57) 【要約】

【構成】 テアニンを少なくとも約50  $\mu$ M濃度以上含有してなる脳機能改善剤である。

【効果】 本発明により、テアニンは約50  $\mu$ M濃度程度の低濃度であってもNMDA型受容体に作用して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させ得ることが確かめられ、これより本発明の脳機能改善剤によれば、神経細胞乃至回路網の可塑的变化をもたらす得ることが判明した。テアニンは、食品添加物として認可され日常的に摂取されているから安全性に問題がない。また、テアニンは比較的この血液脳関門を通過しやすいから、経口投与剤としても有効である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 テアニンを有効成分とする脳機能改善剤。

【請求項2】 テアニンを約50  $\mu$ M濃度以上含有する脳機能改善剤。

【請求項3】 テアニンを約50  $\mu$ M濃度以上含有するように精製水又は生理食塩水に溶解し、注射液とした脳機能改善剤。

【請求項4】 少なくともテアニン、タウリン、ローヤルゼリー、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン、造粒剤及び甘味剤を含有する請求項1又は2に記載の脳機能改善剤。

【請求項5】 少なくともテアニン、タウリン、ローヤルゼリー、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン及び無水カフェインを含有する請求項1又は2に記載の脳機能改善剤。

【請求項6】 少なくともテアニン、果糖ブドウ糖液、クエン酸、ローヤルゼリー、L-アスパラギン酸ナトリウム、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン、無水カフェイン、甘味剤及び造粒剤を含有する請求項1又は2に記載の脳機能改善食品。

【請求項7】 少なくともテアニン、果糖ブドウ糖液、クエン酸、ローヤルゼリー、L-アスパラギン酸ナトリウム、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン、無水カフェイン、甘味剤及び水を含有する請求項1又は2に記載の脳機能改善飲料。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、記憶や学習及び反射反応といった脳代謝又は脳機能の障害、これらの障害と病理生理学的に関連する症状例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、老人性痴呆症、並びに外傷による神経障害の治療・改善・予防に作用し得る脳機能改善剤、食品及び飲料に関する。

【0002】

【従来の技術】高齢人口の増加とともに、アルツハイマー病を含む老人性痴呆患者や、脳代謝又は脳機能に障害のある患者など、脳の一部に損傷を負った患者が増加している。これに対して、これら患者の脳機能を早めたり、或いはさらなる脳機能障害の進行を阻止し得る脳機能改善剤としては、ホバンテン酸カルシウム、オザグレルナトリウム、ニルバジピン、アニラセタウムなど種々の薬剤が承認されており、最近では米国で承認された抗痴呆薬タクリンが注目された。

【0003】また、これら脳の一部に損傷を負った患者に対して機能回復訓練を繰り返すことにより、残された神経細胞に再び神経回路を張り巡らせて脳機能を回復させられることが知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の

脳機能改善剤は、いずれも何らかの副作用を有するという問題があった。また、機能回復訓練によれば副作用の心配こそないが、回復するまでに長い時間とばく大な数の機能回復訓練を行わなければならないという問題があった。

【0005】一方、グルタミン酸受容体は、脳内に最も一般的に存在する受容体であり、記憶や学習といった脳機能と深く関係することが知られていた。このグルタミン酸受容体は、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型受容体と非NMDA型受容体とに大別され、特にNMDA型受容体への作用は、神経細胞及び神経回路網の可塑的变化である長期増強現象の必須要因として知られていた。また、当該長期増強現象を含むシナプスの可塑性の増加が、記憶や学習の定着に不可欠な要因であると考えられており、実際にラットに長期増強現象を起こさせておくことと学習効率が増したという報告もあった。さらに、当該長期増強現象を含むシナプスの可塑性の増加は、神経細胞内の $Ca^{2+}$ 濃度の上昇によってもたらされることも知られていた。

【0006】そこで本発明者らは、上記問題に鑑みて、天然物に由来し、なおかつ日常的に摂取しているもので免疫学的に問題がないと考えられ、かつNMDA型受容体に作用して神経細胞内の $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させ得る物質を検索することにより、長期増強現象を含むシナプスの可塑性を増加させ、記憶や学習の定着をもたらし、脳機能回復を早めることができ、或いは更なる脳機能障害の進行を阻止することができる脳機能改善剤、食品及び飲料を提供せんとしたのである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記神経細胞内の $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させ得る物質を検索すべく鋭意研究した結果、茶に特徴的に含まれるアミノ酸の誘導体であるテアニンに当該作用があることを遂に見出し、本発明に到達した。テアニンは、現在食品添加物として認可され、日常的に摂取されている物質であるから、安全性に問題がないことは明らかである。また、食品に含まれる多くのアミノ酸が血液脳関門をほとんど通過しないのに比べ、テアニンはこの血液脳関門を比較的通過しやすいことも知られている。しかしながら、従来はテアニンが脳神経へ作用することは不明であった。

【0008】本発明の脳機能改善剤は、テアニンを有効成分とするものである。本発明の脳機能改善剤は、少なくともテアニンを約50  $\mu$ M濃度以上含有すれば、脳機能に作用して神経細胞内の $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させることができる。

【0009】ここで、本発明におけるテアニンとは、L-グルタミン酸- $\gamma$ -エチルアミド、又はL-グルタミン酸- $\gamma$ -エチルアミド及びこの誘導体の混合物をいう。L-グルタミン酸- $\gamma$ -エチルアミドの誘導体は、例えば

10

20

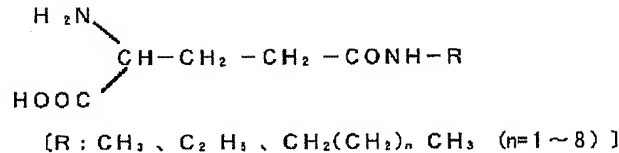
30

40

50

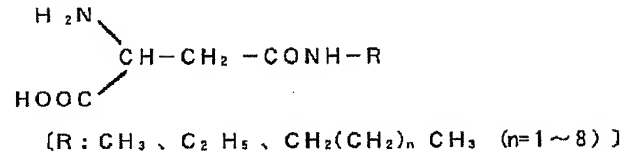
【0010】

\* \* 【化1】



【0011】

\* \* 【化2】



【0012】などである。

【0013】上記テアニンは、既に公知となっている各種方法によって入手することが可能である。すなわち、植物又は微生物などの培養法により合成することも、茶葉中から抽出することも、或いは化学合成することもできる。例えば、工業的に入手するには、L-グルタミン酸を加熱して得られるL-ピロリドンカルボン酸を銅塩とした後、無水エチルアミンと反応させて、最後に脱銅すれば得ることができる。

【0014】本発明の脳機能改善剤は、上記テアニンをそのまま精製水又は生理食塩水などに溶解して投与することもできるが、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤などを添加し、周知の方法で、例えば錠剤、カプセル剤、か粒剤、散剤、シロップ剤、ドリンク剤又は注射剤に成形して投与することもできる。また、上記テアニンに種々の添加剤を加え、例えばオートクレーブ殺菌など食品衛生法に定められた殺菌条件に基づく殺菌処理を行い、さらに凍結乾燥などの処理を施すなどして、脳機能改善食品や脳機能改善飲料などとして提供することもできる。

【0015】なお、本発明の脳機能改善剤、食品及び飲料の好ましい処方例としては、テアニンを約50μM濃度以上含有するように精製水又は生理食塩水に溶解して注射液とした脳機能改善剤、少なくともテアニン、タウリン、ローヤルゼリー、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン、造粒剤及び甘味剤を含有する脳機能改善剤、少なくともテアニン、タウリン、ローヤルゼリー、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン及び無水カフェインを含有する脳機能改善剤、少なくともテアニン、果糖ブドウ糖液、クエン酸、ローヤルゼリー、L-アスパラギン酸ナトリウム、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン、無水カフェイン、甘味剤及び造粒剤を含有する脳機能改善食品、少なくともテアニン、果糖ブドウ糖液、クエン酸、ローヤルゼリー、L-アスパラギン酸ナトリウム、イノシトール、ニコチン酸アミド、ビタミン、無水カフェイン、甘味剤及び水を含む脳機能改善飲料、などがある。

【0016】

## 【実施例】

(実施例1) 本実施例では、ラット大脳皮質初代培養神経細胞にテアニンを単回投与し、蛍光性のCa<sup>2+</sup>感受性色素であるfura-2を用いて当該細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の経時変化を測定することにより、神経細胞内のグルタミン酸受容体、特にNMDA型受容体に対するテアニンの作用を検討した。

20 【0017】〔ラット大脳皮質細胞の培養〕妊娠18日目のラットから胎児を取り出し、さらに胎児脳を開けて大脳皮質部位を切り出した。切り出した大脳皮質部位の細胞は、パバイン酵素処理して単離した。一方、シリコン樹脂製の枠にカバーガラスを張りつけてガラス上をポリエチレンイミンを用いてコーティングしておき、このコーティングプレートに前記単離した細胞を所定濃度となるように均一にまき、数日毎に培養液を交換しながら培養した。

30 【0018】〔テアニン投与〕上記培養細胞の培地をMg<sup>2+</sup>0.8mM含む緩衝液に換えた後、先ず、細胞内にfura-2を取り込ませて当該細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の経時変化を測定した。次に、当該fura-2を取り込ませた培養細胞にテアニン(市販品;純度99%)を800μM添加して、神経細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の経時変化を測定した。他方、当該fura-2を取り込ませた培養細胞にNMDA型受容体の特異的な阻害剤として知られているD-APVを50μM添加して予めNMDA型受容体に結合させた後、テアニンを800μM添加して神経細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の経時変化を測定した。その後さら

40 に、神経細胞内から添加したD-APV及びテアニンを一旦除去した後、再度テアニンを800μM添加して神経細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の経時変化を測定した。

【0019】なお、神経細胞内Ca<sup>2+</sup>の経時変化の測定は、1986年にKudoらの開発した細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度多点同時観察装置を用いて測定した。これらの測定結果は図1及び図2に示した。

50 【0020】〔結果〕先ず、培養細胞に何も添加しない培地だけの状態では、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度に変化は見られなかった(図1)。テアニンを800μM添加すると、大きな一過性の細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇が見られた(図

2)。しかし、予めD-APVを添加してNMDA型受容体に結合させた後にテアニンを添加すると、図1と同様の結果となり細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇は認められなかった。さらに、神経細胞内からD-APV及びテアニンを一旦除去した後、再度テアニンを添加すると、図2と同様の結果となり細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇が認められた。これより、テアニンは、神経細胞内のグルタミン酸受容体、ことにNMDA型受容体と可逆的に結合して細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇を引き起こし、シナプスの可塑的変化をもたらす、記憶や学習に効果的に作用し得ることが判明した。

【0021】(実施例2)本実施例では、ラット大脳皮質初代培養神経細胞に上記実施例1に比べて低濃度のテアニンを連続的に投与し、当該細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の経時変化を測定することにより、脳機能改善剤として作用し得るテアニンの有効濃度を検討した。

【0022】〔ラット大脳皮質細胞の培養〕上記実施例1と同様に行った。

【0023】〔テアニン投与〕上記培養細胞の培地を $Mg^{2+}$  0.8 mM濃度含む緩衝液に換えた後、細胞内にfura-2を取り込ませ、当該fura-2を取り込ませた培養細胞に対して、テアニン(市販品;純度99%)を、同一の細胞で、その濃度が最初は50  $\mu$ Mとなるように、次は200  $\mu$ Mとなるように還流させ連続的に添加した。そして、そのつど所定時間後に当該テアニンを洗い出し、神経細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度を測定した。なお、神経細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の測定は、上記実施例1と同じく細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度多点同時観察装置を用いて行った。これらの測定結果は図3及び図4に示した。

【0024】〔結果〕テアニンの濃度が50  $\mu$ M、200  $\mu$ Mとなるように添加したいずれの場合も、細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の連続的な濃度変動が始まり、テアニンを除去すると元に戻った。このことから、テアニンの濃度が少なくとも50  $\mu$ M濃度以上となるように連続的に投与すれば、脳神経細胞に対して直接的に作用して細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の上昇を引き起こし、シナプスの可塑的変化をもたらす、記憶や学習に効果的に作用し得ることが判明した。

【0025】これより、神経細胞には本来自発的に発火活動しているものと活動していないものがあるが、この結果より、テアニンを少なくとも50  $\mu$ M濃度以上添加すれば、それまで活動が見られなかった他の神経細胞\*

が、テアニン添加前に活動していた神経細胞に同調して自発的かつ周期的な発火活動が誘起され、テアニンを洗い流すと、この発火活動が元に戻る。すなわち、テアニンはその作用によって刺激を与えた神経細胞を他の神経細胞群の行う同調的発火活動に参加させるが、周囲にテアニンがなくなると、この神経細胞は再びこの発火活動から離脱することが明らかになった。

【0026】(実施例3)テアニンを50  $\mu$ M濃度以上含有するように精製水又は生理食塩水に溶解し、無菌的にアンプルやバイアルビンにて調整して注射液とした。

【0027】(実施例4)テアニンを有効量含有するように造粒剤及び香味剤を加えて、錠剤又はカプセルとした。

【0028】これは、一例として次の処方に調整して成型した。

全量10 g中

テアニン	100 mg
タウリン	100 mg
ローヤルゼリー	20 mg
イノシトール	5 mg
ニコチン酸アミド	2 mg
ビタミンB1硫酸塩	0.5 mg
ビタミンB2リン酸エステル	0.5 mg
ビタミンB6	0.5 mg
無水カフェイン	5 mg
造粒剤	適量
香味剤	適量

【0029】別の一例処方例を示すと次のとおりである。

全量10 g中

テアニン	100 mg
タウリン	100 mg
ローヤルゼリー	20 mg
イノシトール	5 mg
ニコチン酸アミド	2 mg
ビタミンB1硫酸塩	0.5 mg
ビタミンB2リン酸エステル	0.5 mg
ビタミンB6	0.5 mg
造粒剤	適量
香味剤	適量

【0030】(実施例5)テアニンを50  $\mu$ M濃度以上含有するように、つぎの処方のドリンク剤を製造した。

全量100 ml中

テアニン	1000 mg (57.4 mM濃度)
タウリン	1000 mg
ローヤルゼリー	200 mg
イノシトール	50 mg
ニコチン酸アミド	20 mg
ビタミンB1硫酸塩	5 mg
ビタミンB2リン酸エステル	5 mg

7

8

ビタミンB6 5mg  
無水カフェイン 50mg

【0031】(実施例6) テアニンを50  $\mu$ M以上含有\* \*するように、つぎの処方の食品又は缶飲料を製造した。

全量200ml中  
テアニン 1000mg (28.7mM濃度)  
果糖ブドウ糖液 30000mg  
クエン酸 200mg  
ローヤルゼリー 200mg  
L-アスパラギン酸ナトリウム 200mg  
イノシトール 50mg  
ニコチン酸アミド 20mg  
ビタミンC 70mg  
ビタミンB1 硫酸塩 5mg  
ビタミンB2 リン酸エステル 5mg  
ビタミンB6 5mg  
無水カフェイン 50mg  
甘味剤 適量  
造粒剤又は水 適量

【0032】

【発明の効果】以上の結果より、テアニンを投与すれば、記憶や学習といった脳機能に深く関与しているNMDA型受容体に作用して、細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させ、神経細胞の長期増強現象を含むシナプスの可塑性を増加させて神経細胞乃至回路網の可塑的变化をもたらすから、本発明の脳機能改善剤によれば、脳機能障害、これらの障害と病理生理学的に関連するアルツハイマー病、パーキンソン病、老人性痴呆症などの症状、並びに外傷による神経障害の治療・改善・予防に作用し得ることが明らかになった。

【0033】なお、上記テアニンの作用は、神経細胞には自発的に発火活動している神経細胞と活動していない神経細胞とがあるが、テアニンを投与すると、発火活動していない神経細胞がテアニンによって刺激され、他の発火活動のある神経細胞に対して同調的に発火活動を誘起することによるものであると考えることができる。

【0034】さらに、テアニン約50  $\mu$ M濃度程度の低濃度であっても、これを投与すれば細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度を有効に上昇させることができるから、脳機能改善剤として有効であることも明らかになった。

※

※【0035】さらに、食品に含まれる多くのアミノ酸が血液脳関門をほとんど通過しない中で、テアニンは比較的この血液脳関門を通過しやすいことが知られており、経口投与してもテアニンは血液脳関門を通過して有効に脳内に作用し得るから、本発明の脳機能改善剤は、経口投与剤としても有効である。

【0036】なお、テアニンは、現在食品添加物として認可され、かつ日常的に摂取されているものであるから、安全性に問題がないことも明らかである。

【図面の簡単な説明】

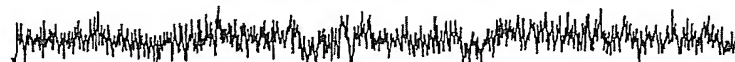
【図1】神経細胞に何も添加しない場合の神経細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の経時変化を示したグラフである。

【図2】神経細胞にテアニン800  $\mu$ M添加した場合の神経細胞 $Ca^{2+}$ 濃度の経時変化を示したグラフである。

【図3】神経細胞に50  $\mu$ M濃度となるようにテアニンを連続的に添加した場合の神経細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の経時変化を示したグラフである。

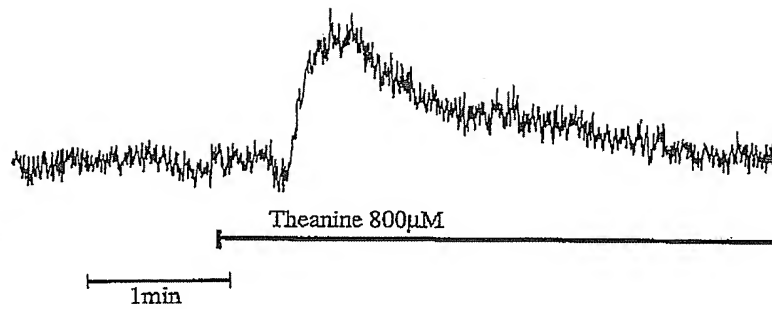
【図4】図3と同一の神経細胞に200  $\mu$ M濃度となるようにテアニンを連続的に添加した場合の神経細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度の経時変化を示したグラフである。

【図1】

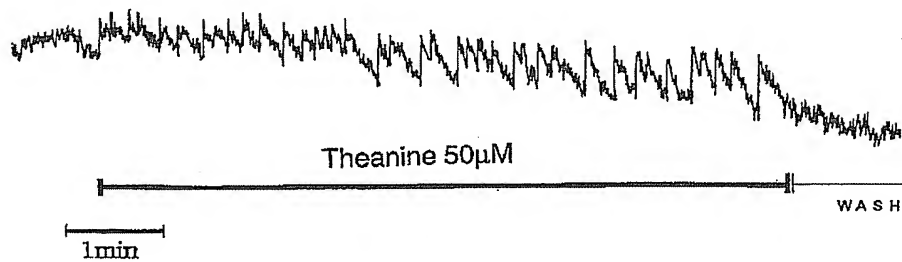


1min

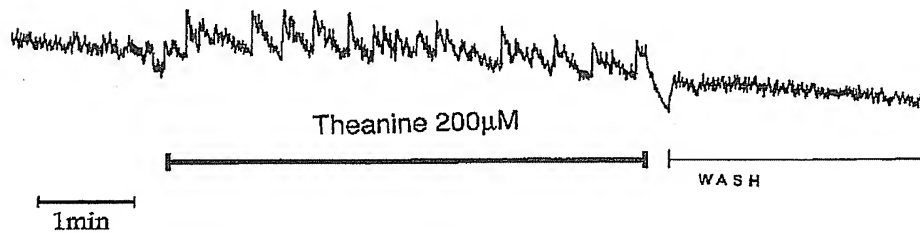
【図2】



【図3】



【図4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 坂根 巖  
静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤  
園中央研究所内

(72)発明者 黒田 洋一郎  
東京都武蔵野市関前5-21-5

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **08-073350**

(43)Date of publication of application : **19.03.1996**

(51)Int.Cl.

A61K 31/195  
A23L 1/305  
A23L 2/52  
// C07C237/06

(21)Application number : **06-212673**

(71)Applicant : **ITOUEN:KK**

(22)Date of filing : **06.09.1994**

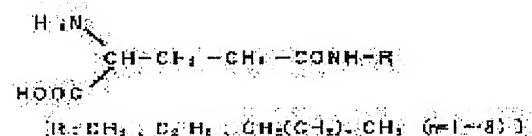
(72)Inventor : **TSUNODA TAKAMI  
NOZAWA AYUMI  
TAKIHARA TAKANORI  
SAKANE IWAO  
KURODA YOICHIRO**

## (54) CEREBRAL FUNCTION-IMPROVING AGENT, FOOD AND BEVERAGE

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject improving agent containing theanine, an amino acid derivative characteristically contained in tea, as an active ingredient, not having a problem on safety, acting on a NMDA type receptor to raise the concentration of Ca in nerve cells, and effective for treating, improving and preventing Alzheimer's disease, etc.

CONSTITUTION: This improving agent contains theanine as an active ingredient. The theanine is preferably dissolved in purified water or physiological saline solution to give an injection solution containing the theanine in a concentration of  $\geq$  approximately 50 $\mu$ m, or furthermore mixed with taurine, royal jelly, inositol, nicotinic acid amide, vitamins, anhydrous caffeine, a granulating agent and a sweetener. The theanine is preferably e.g. a L-glutamic acid- $\gamma$ -ethylamide of the formula.



\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1]A cerebral function reforming agent which makes theanine an active principle.

[Claim 2]A cerebral function reforming agent as for which more than about 50micro M concentration contains theanine.

[Claim 3]A cerebral function reforming agent which was dissolved in purified water or a physiological saline so that more than about 50micro M concentration might contain theanine, and was used as a parenteral solution.

[Claim 4]The cerebral function reforming agent according to claim 1 or 2 which contains theanine, taurine, royal jelly, inositol, nicotinamide, a vitamin, a granulation agent, and a sweetening agent at least.

[Claim 5]The cerebral function reforming agent according to claim 1 or 2 which contains theanine, taurine, royal jelly, inositol, nicotinamide, a vitamin, and anhydrous caffeine at least.

[Claim 6]The cerebral function improvement foodstuffs according to claim 1 or 2 which contain theanine, fructose grape sugar liquid, citrate, royal jelly, monosodium L-asparatate, inositol, nicotinamide, a vitamin, anhydrous caffeine, a sweetening agent, and a granulation agent at least.

[Claim 7]The cerebral function improvement drink according to claim 1 or 2 which contains theanine, fructose grape sugar liquid, citrate, royal jelly, monosodium L-asparatate, inositol, nicotinamide, a vitamin, anhydrous caffeine, a sweetening agent, and water at least.

---

[Translation done.]



\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]This invention relates to the cerebral function reforming agent, the foodstuffs, and the drink which can act on the therapy, an improvement, and prevention of the neuropathy by brain metabolism, such as memory, study, and a reflective reaction, or the obstacles of a cerebral function, these obstacles, the condition relevant to a pathology physiology target, for example, an Alzheimer disease, Parkinson's disease, senile dementia, and a trauma.

[0002]

[Description of the Prior Art]With the increase in ageing population, patients who undertook damage to cerebral [ a part of ], such as a senile dementia patient including an Alzheimer disease and a patient who has an obstacle in brain metabolism or a cerebral function, are increasing in number. On the other hand, as a cerebral function reforming agent which brings these patients' cerebral function forward, or can prevent advance of the further cerebral dysfunction, Various drugs, such as calcium hopantenate, sodium ozagrel, nilvadipine, and ANIRASETAUMU, are recognized, and, these days, the antidementia drug tacrine recognized in the U.S. attracted attention.

[0003]It is known by carrying out to a part of these brains by repeating functional recovery training to the patient who got injured that will make the left-behind nerve cell spread a neural circuit around again, and a cerebral function will be recovered.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]However, each conventional cerebral function reforming agent had the problem of having a certain side effects. moreover -- until there are just no worries about side effects according to functional recovery training, but it recovers -- a long time gamble -- there was a problem that a large number of functional recovery training

had to be performed.

[0005]On the other hand, a glutamate receptor is a receptor which most generally in a brain exists, and it was known that it is deeply related to cerebral functions, such as memory and study. This glutamate receptor was divided roughly into the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) type receptor and the non-NMDA type receptor, and especially the operation to a NMDA type receptor was known as an indispensable factor of the long-term-potential phenomenon which is plastic change of a nerve cell and a neuron network. The increase in the plasticity of a synapse including the long-term-potential phenomenon concerned was considered to be a factor indispensable to fixing of memory or study, and when the rat was made to actually cause a long-term-potential phenomenon, there was also a report that learning efficiency increased. It was also known that the increase in the plasticity of a synapse including the long-term-potential phenomenon concerned will be brought about by the rise of the  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in a nerve cell.

[0006]Then, in light of the above-mentioned problems, this invention persons originate in a natural product, and, moreover, are taking in daily, and it is thought that it is immunologically satisfactory, And by searching the substance which acts on a NMDA type receptor and may raise the  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in a nerve cell, The cerebral function reforming agent, the foodstuffs, and the drink which can make the plasticity of a synapse including a long-term-potential phenomenon able to increase, can bring about fixing of memory or study, and can bring cerebral function recovery forward, or can prevent advance of the further cerebral dysfunction tended to be provided.

[0007]

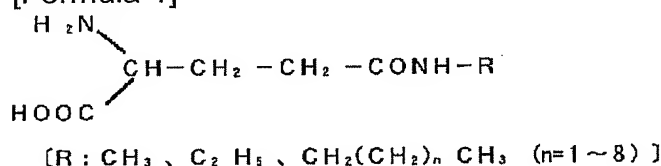
[Means for Solving the Problem]This invention persons found out at last that theanine which is a derivative of amino acid contained characteristic of tea had the operation concerned as a result of inquiring wholeheartedly that a substance which may raise  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in the above-mentioned nerve cell should be searched, and reached this invention in it. Since theanine is a substance which is approved as a present food additive and taken in daily, it is clear that its there is no problem in safety. Compared with many amino acid contained in foodstuffs hardly passing through a blood brain barrier, theanine is known that it is comparatively easy to pass through this blood brain barrier. However, it was unknown that theanine acted to cranial nerves conventionally.

[0008]A cerebral function reforming agent of this invention makes theanine an active principle. If, as for a cerebral function reforming agent of this invention, more than about 50micro M concentration contains theanine at least, it can act on a cerebral function and can raise  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in a nerve cell.

[0009]Here, the theanine in this invention refers to a mixture of L-glutamic acid-gamma-

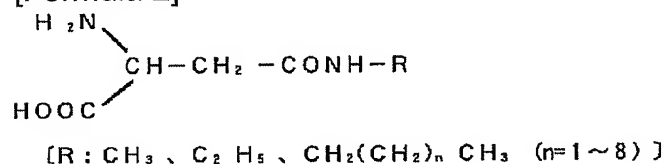
ethylamide or L-glutamic acid-gamma-ethylamide, and this derivative. a derivative of L-glutamic acid-gamma-ethylamide -- for example[0010]

[Formula 1]



[0011]

[Formula 2]



[0012]It is \*\*\*\*.

[0013]The above-mentioned theanine can already be received by the various methods of being publicly known. also biosynthesizing by cultivation, such as vegetation or a microorganism, and namely, also extracting out of tea leaves -- or chemosynthesis can also be carried out. For example, in order to receive industrially, after using as copper salt L-pyrrolidone carboxylic acid produced by heating L-glutamic acid, it is made to react to anhydrous ethylamine, and if it decoppers at the end, it can obtain.

[0014]Although it can be dissolved as it is in purified water or a physiological saline by the cerebral function reforming agent of this invention and it can also prescribe the above-mentioned theanine for the patient, An excipient, a binding material, disintegrator, lubricant, stabilizer, correctives, etc. are added, it is the well-known method, and a tablet, a capsule, a granulated powder agent, powder medicine, syrups, drinkable preparations, or injections can also be fabricated and medicated, for example. Germicidal treatment based on the sterilization condition which added various additive agents to the above-mentioned theanine, for example, was provided in Food Sanitation Law, such as autoclave sterilization, can be performed, freeze-drying etc. can be processed further, and it can also provide as cerebral function improvement foodstuffs, a cerebral function improvement drink, etc.

[0015]As a desirable example of a formula of a cerebral function reforming agent of this invention, foodstuffs, and a drink, A cerebral function reforming agent which was dissolved in purified water or a physiological saline, and was used as a parenteral solution so that more than about 50micro M concentration might contain theanine, At least Theanine, taurine, royal jelly, inositol, nicotinamide, a cerebral function reforming agent containing a vitamin, a granulation agent, and a sweetening agent -- at least -- theanine. A cerebral function reforming

agent containing taurine, royal jelly, inositol, nicotinamide, a vitamin, and anhydrous caffeine, At least Theanine, fructose grape sugar liquid, citrate, royal jelly, Monosodium L-aspartate, inositol, nicotinamide, Cerebral function improvement foodstuffs containing a vitamin, anhydrous caffeine, a sweetening agent, and a granulation agent, There are a cerebral function improvement drink etc. which contain theanine, fructose grape sugar liquid, citrate, royal jelly, monosodium L-aspartate, inositol, nicotinamide, a vitamin, anhydrous caffeine, a sweetening agent, and water at least.

[0016]

[Example]

(Example 1) By carrying out single-dose administration of the theanine to a rat cerebral cortex primary culture nerve cell, and measuring aging of the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration concerned in this example, using fura-2 which is  $\text{Ca}^{2+}$  susceptibility coloring matter of fluorescence, The operation of theanine to the glutamate receptor, especially NMDA type receptor in a nerve cell was considered.

[0017][Culture of rat cerebral cortical cells] The embryo was taken out from the rat of day 18 of gestation, the embryo brain was opened further, and the cerebral cortex part was started. The cell of the started cerebral cortex part carried out papain enzyme processing, and isolated. On the other hand, a cover glass is stuck on the frame made of silicon resin, it is coated with the glass top using polyethyleneimine, said cell which isolated was uniformly wound around this coating plate so that it might become prescribed concentration, and it cultivated, exchanging culture medium every several days.

[0018][Theanine administration] After changing the culture medium of the above-mentioned cultured cell to the buffer solution which is included as for  $\text{Mg}^{2+}$  0.8mM, first, fura-2 was made to incorporate into intracellular and aging of the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration concerned was measured. Next, 800microM addition of theanine (commercial item; 99% of purity) was done at the cultured cell into which the fura-2 concerned was made to incorporate, and aging of  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ concentration was measured. On the other hand, after doing 50microM addition of D-APV known as specific inhibitor of a NMDA type receptor by the cultured cell into which the fura-2 concerned was made to incorporate and making it combine with a NMDA type receptor beforehand, 800microM addition of theanine was done and aging of  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ concentration was measured. Once removing after that D-APV and theanine which were added out of the nerve cell further, 800microM addition of theanine was done again, and aging of  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ concentration was measured.

[0019]Measurement of aging of  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ was measured in 1986 using the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration multipoint simultaneous viewing device which Kudo and others developed.

These measurement results were shown in drawing 1 and drawing 2.

[0020][Result] First, change was not looked at by intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration only in the state of the culture medium which nothing adds to a cultured cell (drawing 1). When 800microM addition of theanine was done, the rise of transient big intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration was seen (drawing 2). However, when theanine was added after adding D-APV beforehand and making it combine with a NMDA type receptor, the almost same result as drawing 1 was brought, and the rise of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration was not accepted. Once removing D-APV and theanine from the inside of a nerve cell, when theanine was added again, the same result as drawing 2 was brought, and the rise of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration was accepted. From this, as for theanine, it became clear the glutamate receptor in a nerve cell and that it combines with a NMDA type receptor reversibly especially, the rise of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration was caused, plastic change of a synapse was brought about, and it could act to memory or study effectively.

[0021](Example 2) This example examined the effective concentration of the theanine which can act as a cerebral function reforming agent by medicating continuously a rat cerebral cortex primary culture nerve cell with low-concentration theanine compared with the above-mentioned Example 1, and measuring aging of the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration concerned.

[0022][Culture of rat cerebral cortical cells] It carried out like the above-mentioned Example 1.

[0023][Theanine administration] After changing the culture medium of the above-mentioned cultured cell to the buffer solution which is included as for a  $\text{Mg}^{2+}$  0.8mM dark degree, theanine (commercial item; 99% of purity) to the cultured cell which made fura-2 incorporate into intracellular and into which the fura-2 concerned was made to incorporate in the same cell. It was made to flow back next so that it may be set to 200microM, and it was continuously added so that the concentration might be set to 50microM at first. And the theanine concerned was probed after predetermined time each time, and  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell<sup>+</sup> concentration was measured. Measurement of  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell<sup>+</sup> concentration was performed using the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration multipoint simultaneous viewing device as well as the above-mentioned Example 1. These measurement results were shown in drawing 3 and drawing 4.

[0024][Result] Also in the gap to add so that the concentration of theanine may be set to 50microM and 200microM, the continuous density fluctuation of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration started, and when theanine was removed, it returned. When prescribing a medicine for the patient continuously from this so that the concentration of theanine might turn into more than at least 50micro M concentration, it became clear that it acts directly to a brain-cell, and the rise of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration was caused, plastic change of a synapse was brought about, and it could act to memory or study effectively.

[0025]Although there are what is originally carrying out ignition activities spontaneously, and a thing which is not working in a nerve cell from this, If more than at least 50micro M concentration adds theanine, other nerve cells as which activity was not regarded till then will align with the nerve cell which was working before theanine addition, spontaneous and periodic ignition activities will be induced and theanine will be flushed from this result, this ignition activity will return. Namely, although theanine made the nerve cell for which the stimulus was given by that operation participate in the coordinate ignition activities which other nerve cell groups perform, when theanine was lost around, as for this nerve cell, seceding from this ignition activity again became clear.

[0026](Example 3) It dissolved in purified water or a physiological saline so that more than 50micro M concentration might contain theanine, and it adjusted by an ampul or Bahia Rubin abacterially, and was considered as the parenteral solution.

[0027](Example 4) an effective amount of theanine is contained -- as -- a granulation agent and a flavor agent -- in addition, it was considered as the tablet or the capsule.

[0028]This was adjusted and molded into the next formula as an example.

Theanine 100-mg taurine in the whole quantity 10g . 100-mg royal jelly 20-mg inositol 5-mg nicotinamide 2-mg vitamin B1 -- sulfate 0.5-mg vitamin-B2 phosphoric ester 0.5-mg vitamin-B6 0.5-mg anhydrous caffeine 5-mg granulation agent Optimum dose flavor agent optimum dose

[0029]It is as follows when another example of an example formula is shown.

the theanine 100-mg taurine 100-mg royal jelly 20-mg inositol 5-mg nicotinamide in the whole quantity 10g -- 2-mg vitamin-B1 sulfate 0.5-mg vitamin-B2 phosphoric ester 0.5-mg vitamin-B6 0.5-mg granulation agent Optimum dose flavor agent Optimum dose [0030](Example 5) The

drinkable preparations of the next formula were manufactured so that more than 50micro M concentration might contain theanine.

Inside of 100 ml of whole quantity Theanine 1000 mg (57.4mM concentration)

Taurine 1000mg royal jelly 200mg inositol 50mg nicotinamide 20mg vitamin-B1 sulfate 5mg vitamin-B2 phosphoric ester 5mg vitamin B6 5mg anhydrous caffeine 50 mg[0031](Example 6)

The foodstuffs or the can drink of the next formula was manufactured so that more than 50microM might contain theanine.

Inside of 200 ml of whole quantity Theanine 1000 mg (28.7mM concentration)

Fructose grape sugar liquid 30000 mg Citrate . 200 mg Royal jelly 200 mg. Monosodium L-asparatate 200 mg. Inositol 50mg nicotinamide 20mg vitamin C 70mg vitamin-B1 sulfate 5mg vitamin-B2 phosphoric ester 5mg vitamin B6 5mg anhydrous caffeine 50 mg Sweetening agent Optimum dose A granulation agent or water Optimum dose[0032]

[Effect of the Invention]From the above result, if theanine is prescribed for the patient, it will act on the NMDA type receptor which is participating in cerebral functions, such as memory and study, deeply, Since raise intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration, the plasticity of a synapse including

the long-term-potential phenomenon of a nerve cell is made to increase and plastic change of a nerve cell thru/or a network is brought about, according to the cerebral function reforming agent of this invention. It became clear that it can act on the therapy, an improvement, and prevention of the neuropathy by condition, such as cerebral dysfunction, these obstacles, an Alzheimer disease relevant to a pathology physiology target, Parkinson's disease, and senile dementia, and a trauma.

[0033]Although an operation of the above-mentioned theanine has the nerve cell which is carrying out ignition activities spontaneously, and a nerve cell which is not working in a nerve cell, If theanine is prescribed for the patient, the nerve cell which has not carried out ignition activities is stimulated with theanine, and it is possible that it is what is depended on inducing ignition activities to a coordinate to a nerve cell with other ignition activities.

[0034]Since intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  concentration was effectively raised when prescribing this for the patient even if it was the low concentration about about 50micro of theanine M concentration, it became clear that it is also effective as a cerebral function reforming agent.

[0035]While many amino acid contained in foodstuffs hardly passes through a blood brain barrier, Since theanine passes through a blood brain barrier and can act in a brain effectively even if it is known that it will be comparatively easy to pass through this blood brain barrier and it administers theanine orally, the cerebral function reforming agent of this invention is effective also as an orally administered drug.

[0036]Since theanine is approved as a present food additive and taken in daily, it is also clear that its there is no problem in safety.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

## DESCRIPTION OF DRAWINGS

---

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]It is the graph which showed aging of  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ concentration in case nothing adds to a nerve cell.

[Drawing 2]Theanine 800 $\mu\text{M}$  addition is the graph which showed aging of the nerve cell  $\text{Ca}^{2+}$  concentration at the time of carrying out at a nerve cell.

[Drawing 3]It is the graph which showed aging of the  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ concentration at the time of adding theanine continuously so that it may become a nerve cell with 50micro M concentration.

[Drawing 4]It is the graph which showed aging of the  $\text{Ca}^{2+}$  in nerve cell+ concentration at the time of adding theanine continuously so that it may become the same nerve cell as drawing 3 with 200micro M concentration.

---

[Translation done.]



\* NOTICES \*

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

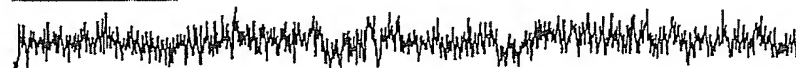
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

## DRAWINGS

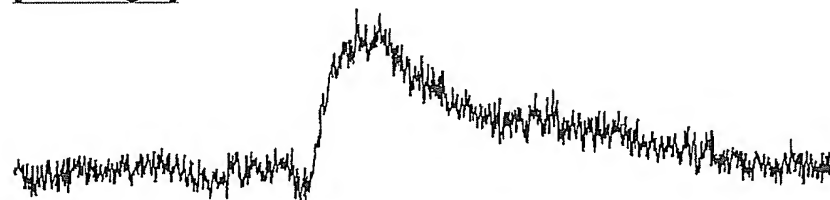
---

[Drawing 1]



1min

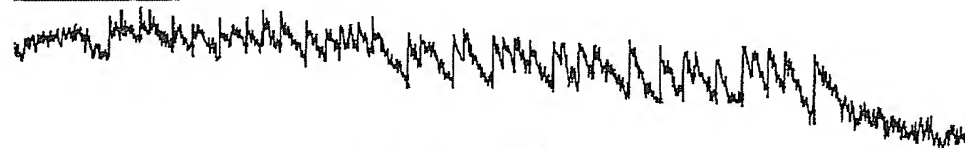
[Drawing 2]



Theanine 800 $\mu$ M

1min

[Drawing 3]

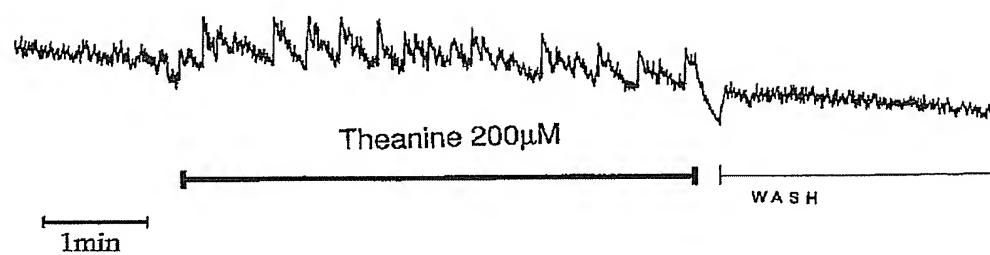


Theanine 50 $\mu$ M

1min

WASH

[Drawing 4]



---

[Translation done.]